

297174

# 心脏电生理学进展与临床

赵荣瑞 吴博威 主译

山西医学院医学情报研究室

# 出版说明

近年来由于心肌细胞电生理学的迅速发展,使我们对心脏生理特性、心律失常发生原理以及各种心脏药物的作用机制均有了新的认识,并产生了一些新概念。这些新概念大大促进了临床实践的发展。为了尽快介绍有关心脏电生理学的最新知识,特组织编译了该书,供医务工作者参考。

本书简明扼要地介绍了心脏电生理学各方面的最新进展,并紧密联系临床实际,利用心脏电生理原理解释了心脏临床中的某些主要课题。

本书适于医学院学生、研究生、生理学工作者、心血管临床医师和有关医务人员、图书情报工作者等阅读。

由于我们水平有限,一定会有不少缺点和不妥之处,热忱希望广大读者批评指正。

山西医学院医学情报研究室

一九八四年四月

# 目 录

|                                             |            |
|---------------------------------------------|------------|
| 一、心脏电发生紊乱·····                              | 赵志清译 (1)   |
| 二、心肌细胞生理学和它在心电图学中的意义·····                   | 乔丽荫译 (6)   |
| 三、钠流动作电位和钙流动作电位在临床心律失常中的作用·····             | 吴博威译 (9)   |
| 四、慢内向电流在心律失常发生中的作用·····                     | 吴博威译 (17)  |
| 五、哪一种心律失常对钙拮抗剂具有特异的敏感性? ·····               | 吴博威译 (27)  |
| 六、兴奋通过房室结扩布的新概念·····                        | 赵荣瑞译 (32)  |
| 七、房室结在室上性心动过速中的作用·····                      | 王若翔译 (37)  |
| 八、植物神经系统在室性心律失常起源中的作用·····                  | 李 亮译 (48)  |
| 九、植物神经系统在临床心律失常发生中的作用·····                  | 杨宗尧译 (58)  |
| 十、正常和异常自律性的生理学基础·····                       | 赵志清译 (74)  |
| 十一、异常自律性的实验研究·····                          | 马新亮译 (83)  |
| 十二、触发性心律失常·····                             | 马新亮译 (89)  |
| 十三、触发激动在临床心律失常发生中的作用·····                   | 马新亮译 (96)  |
| 十四、T 波异常·····                               | 赵志清译 (107) |
| 十五、心电图 u 波起源的争论及其临床意义·····                  | 赵荣瑞译 (118) |
| 十六、预激综合症的解剖基础·····                          | 王若翔译 (123) |
| 十七、附加传导通路的生理特性·····                         | 吴博威译 (129) |
| 十八、测量缺血程度和梗塞范围的实验模型·····                    | 赵志清译 (139) |
| 十九、心肌梗塞并发症的治疗: 心力衰竭、休克、顽固性心律失常及传导障碍的处理····· | 张水旺译 (145) |

## 心脏电发生紊乱

在细胞内微电极问世之前，人们已经知道许多关于心脏节律和传导异常的事实，但大多数有关心肌纤维正常和异常电活动的机制却是在近30年来采用细胞内微电极和电压固定的方法在实验中证实的。由于心脏包含有许多不同类型的各具特征的细胞，并且具有合胞体的特性，因而大大限制了电压固定方法的应用，因此尽管进行了许多研究但了解尚不完全。此外，由于缺乏相应的实验模型，而研究人体在体心脏的方法又提供不出更多的信息，故对病态时的电活动异常和药物作用机制方面的了解仍有许多空白。因此，应该明确指出哪些是我们所知道以及哪些是我们尚不知道的。

### 一、正常冲动的产生

按照冲动产生的主要机制，哺乳类动物的心脏细胞可分成两大类型：快反应细胞和慢反应细胞（图1—1）。产生快反应动作电位的细胞包括心房和心室肌纤维、心房特殊传导纤维和蒲氏纤维。慢反应细胞包括窦房结的原始起搏细胞、房室结的结区细胞、二尖瓣和三尖瓣部位的细胞。其它细胞群如窦房结和心房间的过渡性细胞和房室结过渡区域细胞所产生的动作电位，其升支部分为快慢反应的混合类型。两种类型细胞产生冲动的一般机制十分相似，但其运载动作电位升支部分去极化电流的跨肌膜通道则不相同。不论是快反应还是慢反应细胞，各种类型的冲动产生异常都与其反应特征有关。

据推测，不论是快反应还是慢反应细胞都是离子通过膜上的特殊通道所产生的电流改变了跨膜电位。这种通过特殊通道的离子电流可用下列公式表示：

$$i_i = g_i (E_m - E_i)$$

$i_i$ 是离子电流的强度， $g_i$ 是离子 $i$ 的通道电导， $(E_m - E_i)$ 是驱动力，它用实际膜电位和离子 $i$ 平衡电位间的差值来表示。通道电导由闸门系统控制。闸门是一些按照它们的位置既可以阻塞也可以开

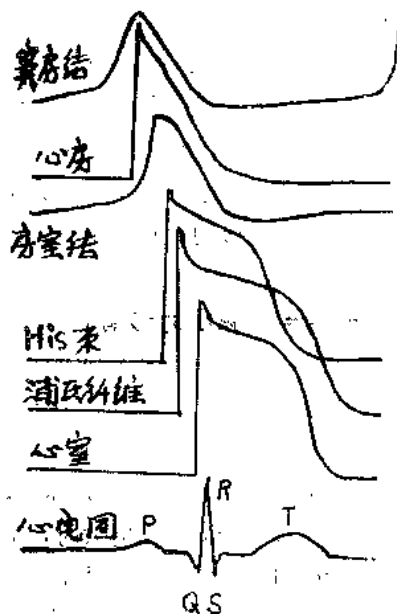


图1—1：哺乳动物心肌纤维不同部位的跨膜动作电位记录曲线，示主要与动作电位升支形成有关的慢内向电流纤维的动作电位特征。

放通道的荷正电微粒。有证据表明，快反应和慢反应通道都有2个门，一个是激活门另一个是失活门。正常静息电位时，激活门关闭失活门开放；去极化时，激活门开放失活门关闭。通道的最大电导 $\bar{g}_i$ 由激活变量 $a$ 和失活变量 $b$ 控制，实际电导由下列关系式表示：

$$g_i = \bar{g}_i a^\gamma b^\delta$$

离子电流关系式：

$$i_i = g_i a^\gamma b^\delta (E_m - E_i)$$

$g_i$ 值与第一方程式中变量 $a$ 和 $b$ 的幂成正比。变量 $a$ 和 $b$ 在0和1之间有一些稳态值。静息电位时， $a$ 等于0， $b$ 等于1；去极化时， $a$ 按着依赖于跨膜电位的一定的时间常数增加到一个新的值而 $b$ 则按不同的缓慢的时间常数而减小。 $a$ 和 $b$ 的乘积决定了通道的电导。产生快反应的快通道是由 $\text{Na}^+$ 运载的离子电流，这一点已无何疑问。由神经和心肌所得资料表明该电流接近下列关系式：

$$i_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} m^3 h (E_m - E_{\text{Na}})$$

$m$ 和 $h$ 是激活和失活微粒。在慢反应细胞，去极化电流通过慢通道，此电流由 $\text{Ca}^{++}$ 和 $\text{Na}^{++}$ 运载。一般认为 $f$ 和 $d$ 是激活微粒。图1—2示在跨膜电位变化影响下的闸门开放情况。

快反应与慢反应可由发生激活或失活时的跨膜电位数值和离子电流大小来加以区分。快通道 $g_{\text{Na}}$ 在膜电位接近静息电位时被激活，激活和失活过程都很快，在膜电位约为 $-50\text{mV}$ 时完全失活。慢通道 $g_s$ 在膜电位负值较小时被激活，激活和失活过程较慢，膜电位变得较正时始完全失活。对于一个正常的快反应动作电位来说，其0相快速去极化是快通道中内向电流活动的结果，而慢通道电流 $i_s$ 则与形成平台期的跨膜电位有关。如果一条纤维持续处于 $-50\text{mV}$ 的去极化膜电位状态，大多数快通道将失活，此时进一步的去极化将激活慢通道产生慢内向电流，后者使膜电位缓慢移向0电位，形成慢反应。

## 二、静息电位减小的影响

对于正常情况下显示快反应的细胞，静息电位降低所引起的变化是可以预期的。主要受静息电位变化影响的变量是快通道的失活程度，亦即尚未失活通道（在去极化时能够被激活）所占的比例数。此种关系可由电压固定试验中测定快内向电流的峰值或测定动作电位上升支0相去极化最大速度，即 $V_{\text{max}}$ 来确定，所得到的是一条S形曲线的关系，即膜电位为 $-90\text{mV}$ 或更大时，几乎所有通道都处于可利用的开放状态，而在膜电位低于 $-55\text{mV}$ 以下时，则几乎所有通道都处于失活状态（图1—2）。显然静息电位变化对冲动产生的重要性可由该曲线在横坐标上的数值显示出来。在其它方面正常的纤维，静息电位减小可使快钠内向电流减弱、动作电位振幅减小和局部电流减弱。上述变化对冲动传导的重要性，不仅取决于这些变化本身的定量性影响，而且要考虑由快反应转变为慢反应的问题。

跨膜静息电位轻度减小时减慢或妨碍快反应传导的程度部分地取决于静息电位和阈电位关系的变化。如果静息电位的轻度减小是由于第4相的正常缓慢去极化而不伴有阈电位朝向0电位方向的明显改变，那么仅需要较小的电流便可以引起动作电位的升支，

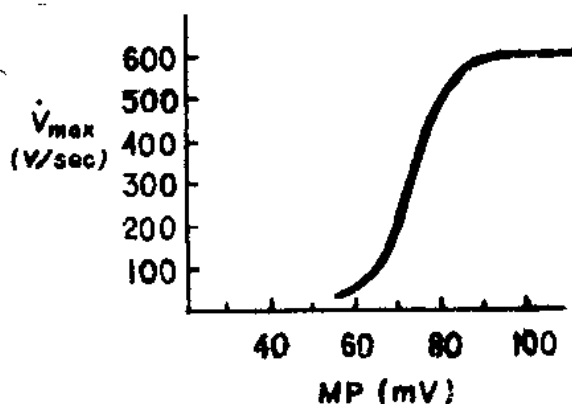


图 1—2：静息电位和动作电位 ( $V_{\max}$ )

0 相去极化最大速度之间的关系

亦即兴奋性增高。这时尽管内向电流减小，但冲动传导的速度却不减慢甚或加快。在 3 相末部，即通常的超常期也能得到类似的结果。反之，如果 4 期去极化使膜电位明显减小，则可使动作电位上升支的内向电流和阈电位负值均减小，如果这些变化足够大，则将导致冲动传导的减慢和阻滞，严重时形成折返。如果冲动是在前一个动作电位的第 3 相引起的，便可看到跨膜电位进一步减小对动作电位发生所产生的影响。在这种情况下发生的内向电流变化不仅能反应 0 相开始时的膜电位水平，而且也能反应在任一膜电位水平时内向电流复活所需的时间。当冲动从心脏的一个部位向另一部位传导时，由于动作电位时程上的显著差异，一个足够提前的早搏就有可能遭遇那些膜电位明显不同的纤维，并当兴奋传入远端已接近完成复极化的纤维时，便能引起冲动传导减慢、减慢和阻滞或者先减慢然后再加速等变化。如果跨膜电位的减小使内向钠电流明显减小时，冲动的传播便主要依赖于纤维的被动特性。例如，Spach 等 (1981) 曾证明，心房肌的早搏在扩布时更可能做横向传递而不是沿纤维纵轴方向传导，这可能是由于冲动在两个方向传递时所遇到的电阻负载不同。

缺血时细胞外钾升高造成的膜电位减小对快内向电流可产生同样影响，但所引起的冲动产生和传播的变化却稍有不同。轻度去极化可使传导速度轻微但持久地加快，重度去极化则可使传导明显减慢。原因在于细胞外钾升高可使膜对钾电导的阻抗减小。同时当膜电位降低到足以使快通道失活时，慢反应细胞将不再能取代快反应细胞。

跨膜电位和激活时可利用的快通道数目两者之间的关系对有早搏或由 4 期去极化产生冲动的正常心脏机能来讲是重要的。当心脏受到那些有局麻作用的抗心律失常药物作用时，上述关系更为重要。如利多卡因类药物的作用可使快内向通道同膜电位的关系曲线在图 1—3 的电压轴上向负的方向改变，这样不论何种程度的去极化，其快通道失活的比例均较正常时为高。因此能显著减弱去极化电流和冲动传导的能力。利多卡因和同类抗心律失常药物对缺血组织比对正常灌注组织有更强的作用无疑是反映了膜电位和快通道失活数目之间关系曲线的移位。

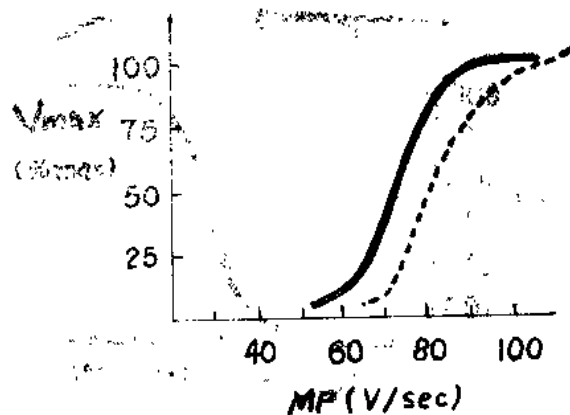


图 1—3：有局麻作用的抗心律失常药物对  $V_{max}$  和跨膜电位之间关系的影响

当快反应转变成慢反应之后，在冲动的产生上可看到更为显著的变化。在许多早期的研究中，人们已证实心肌和蒲氏纤维具有 2 种独立的冲动产生机制。在这些研究中，人们证明当降低细胞外钠浓度时，豚鼠心室肌动作电位的振幅未发生预期形式的变化。有时，动作电位显示两种不同的去极化波形，一种为快反应另一种为慢反应，并且当快通道已经被河豚毒完全阻断时，在适当的条件下仍能产生一个主动性反应。在细胞外钾浓度升高使膜电位低于  $-50\text{mV}$  时，由于快通道处于失活状态，故蒲氏纤维产生反应的能力丧失，但去极化刺激仍能激活慢通道。这时由于高钾使得钾电导增强，所以通过慢通道的电流常不足以引起一个扩散性冲动。但如果细胞外钙浓度升高（可增加  $i_{Ca}$  的趋动力）和儿茶酚胺以及其它腺苷酸环化酶激动剂存在时可增加慢通道的密度，而容易引起一个扩散性的慢反应。已经证明这些慢反应传导非常缓慢，并呈现心率依赖性单向阻滞，总和与抑制现象而形成折返性激动。传导缓慢的原因一部分是由于内向电流减弱所致，另一部分则是由于慢反应的膜电容要比快反应为大。心率依赖性阻滞是由于膜电位在  $-50\text{mV}$  时慢通道的复活时间常数较长所致。上述这些特性表明当心脏某些部位的快反应被慢反应取代时，便可引起冲动传导的异常和折返性心律失常。

### 三、病态心脏的慢反应活动

各种证据表明心肌缺血可引起慢反应动作电位的产生。随着缺血细胞外局部钾浓度增加使膜去极化，导致大量快通道失活。此外，细胞外局部钾浓度的增加也可造成交感神经末梢去极化而引起去甲肾上腺素的局部释放。在细胞外高钾和高浓度去甲肾上腺素的状态下，慢反应可重复出现。由缺血心室肌外膜记录局部电图的研究表明，在 QRS 综合波后有一迟发的低振幅偏移，后者可能与折返性心律失常的发生有关。在缺血心肌有溶血甘油磷脂形成的研究中也发现这些基质可引起静息电位减小而形成慢反应。另一方面，用阻断快慢通道药物的研究则证明，缺血心肌的延迟性活动是由于抑制了快反应而不是慢反应所致。

在病态心脏离体组织中的研究为慢反应发生提供了充分的依据。从正常人右心房摘取的组织可见有正常的静息电位和快速上升支的动作电位，而从病态心脏摘取的组织常

显示静息电位明显减小和快反应被慢反应取代的区域。它们对慢通道阻滞剂异搏停非常敏感而对快通道阻滞剂无反应。此外从有心脏病猫心房纤维和人心室标本中也能记录到慢反应。尽管大量证据表明取代快反应能产生在体心脏的心律失常,但目前尚未得到结论性的依据。

#### 四、复极化异常

除动作电位的升支发生异常外,心肌纤维也可发生复极化异常。心房、心室和蒲氏纤维动作电位的终止和复极化过程是由于慢内向电流的减小和钾运载的外向电流增加所引起的,已经证明在蒲氏纤维这种电流是 $i_{K1}$ 。因为钾背景电流和蒲氏纤维起搏电流通道有内向整流的作用,故这些电流在动作电位的平台期并不重要。典型的复极化是这样的:从第3期开始,膜电位值由平台期逐渐下移到静息和最大舒张电位。然而在几种实验性药物的影响下,3期复极不完全,跨膜电位仅能达到 $-50\text{mV}$ 以下。如在Veratrine的影响下,由于快通道不能正常失活和外向钾电流的减弱,结果使内向电流增加。慢内向电流的不完全性失活也能产生这种异常。复极不完全使心肌纤维形成一系列的后除极,Cranefield称之为早期后除极。后除极常可产生触发和自发性节律。

上述异常是否发生于在体心脏,目前尚无定论,但有些证据表明有这种可能性。已经证明很高浓度的儿茶酚胺能引起蒲氏纤维的早期后除极和触发活动。此外,造成离体蒲氏纤维早期后除极的高浓度N-乙酰基普鲁卡因酰胺也能以早期后除极的方式引起在体狗心脏的心律失常。由于复极化期间,在心肌纤维之间有强的电紧张性相互作用,故细胞间发生某种程度的失去联系时,将易于使复极化中断,形成早期后除极。同样地,在缺血区域见到的极慢传导和延迟性激动也能使正常被激活的纤维的复极化过程受阻。

#### 五、电发生紊乱在心律失常中的作用

多年来,人们已认识到大多数的节律性异常都是由于细胞电活动紊乱所致,并在许多心律失常中证实了这一点。然而值得考虑的是在那些没有动作电位异常时发生的心律失常。作者采用两种房性心律失常模型验证了这种关系。在通过狭窄肺动脉和摘除三尖瓣膜片造成狗慢性右心房增大的模型上,发现有右心房增大的心脏很容易形成持久性房扑,但在离体心房组织的研究中却未见有该心房肌跨膜电位的异常。在二尖瓣闭锁不全狗的左心房的研究中也得到了类似的结果。尽管在这些动物有自发性房性心律失常,包括持久性颤动的发生,但其离体的研究却证明没有电活动的异常。

上述发现表明心律失常的发生必定经过细胞电活动异常的估价是不正确的,同时把任何特定的抗心律失常药物归因于是通过影响跨膜静息电位和动作电位来发挥其效率的结论也是不合理的。值得提出的是需要设计和进行在体性研究来进一步阐明各细胞成分的电活动特征。

作者: Hoffman B.F.

译自: Frontiers of Cardiac Electrophysiology, edited by Rosenbaum M.B. et al, pp 1—12, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1983.

译校者: 赵志青译, 赵荣瑞校

## 二

### 心肌细胞生理学和它在心电图学中的意义

本文扼要叙述微电极技术如何使人们对正常和病理心电图作出更好的解释。

通常的心电图产生于细胞外空间的电流流动。只要由于心肌兴奋状态的不同而产生了电压梯度时,就可出现基线的偏移。典型的心电图偏移幅度为一毫伏,而跨细胞膜的电信号的标准幅度则是120毫伏。

1950年第一次发表了用尖端直径约0.2微米的细胞内微电极对电现象的记录。以后,被称为“心肌细胞电生理学家”的研究者数目日益增多。目前全世界约有这种实验室300个左右。

那么,微电极记录对临床心脏病学的贡献是什么呢?一个明确的回答是,它没能增加有用的诊断手段,但是它有助于对心肌电现象作更深入的了解。下面举几个例子进行说明。

(1) 兴奋在心脏内的传导速度,也像在神经一样,依赖于强的 $\text{Na}^+$ 离子电流的跨膜内向流动。由于细胞与细胞间以及细胞外空间中的电阻较低,使得强的纵向电流有可能出现,这是进行快速传导的一个必要条件。

Sano早期对心肌纤维纵向和横向传导的测量,其结果与下述的予期相一致,即膜的快速除极的波形不决定于传导方向,而传导的速度则可因几何因素的影响而有不同。

(2) 和在神经中一样, $\text{Na}$ 离子已被确定为快速除极时电荷的携带者。和神经不同的是,心肌细胞膜对外流钾的通透性因除极而有所减少;这可部分地解释心肌动作电位有延续较长的平台期(300毫秒)。

(3) 钙离子已被确定为平台期内向电流的电荷携带者。此外, $\text{Ca}^{++}$ 离子还是兴奋和收缩之间的偶联因子。用水母素发光现象作为钙离子的特殊指示剂,已经肯定地证实在每次心跳过程中确有游离钙的增高,这可能一部分来自 $\text{Ca}^{++}$ 由细胞内贮存库的释放。

(4) 细胞通过低电阻膜相互接触,是冲动传递的重要条件。细胞内低浓度的游离 $\text{Ca}^{++}$ 对细胞间高电导状态的维持看来是必需的。切断心肌之后(图2-1),未死亡细胞出现愈合,这时有高电阻膜的形成,它决定于细膜外环境中的 $\text{Ca}^{++}$ 浓度。与此类似,在缺 $\text{O}_2$ 和 $\text{O}_2$ 正常组织之间高电阻屏障的形成,看来决定于残存细胞保持其细胞内 $\text{Ca}^{++}$ 低浓度的能力。

(5) 起搏区的特点是有缓慢的舒张期除极。这被认为决定于与时间成函数关系的缓慢的内向电流。起搏点内向电流在本质上与 $\text{Na}$ 的快速内向电流不同,前者不受河豚毒的影响,而后者可被低浓度的TTX所抑制(图2-2及2-3)。

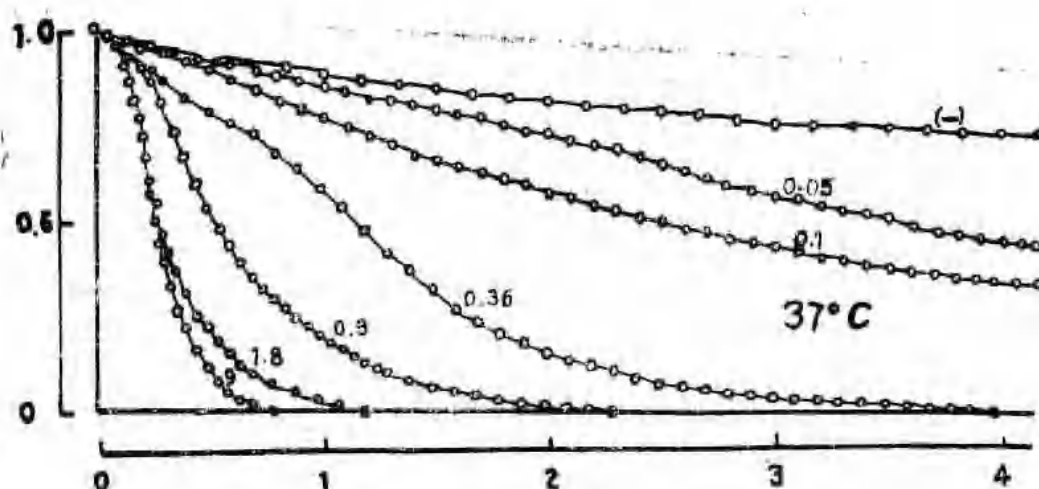


图 2—1 愈合的时间经过。将豚鼠的乳头肌切下，置于含  $\text{Ca}$  浓度不同的溶液中，如曲线近旁的数字所示 (mM)。数据已经过标准化处理，参考零点是肌肉切下前用细胞外记录所得的电位差，1.0 是切割造成的最大电压降。恢复（愈合）时间在  $\text{Ca}^{++}$  浓度正常时为一分，在钙浓度为零（-）时极度减慢。

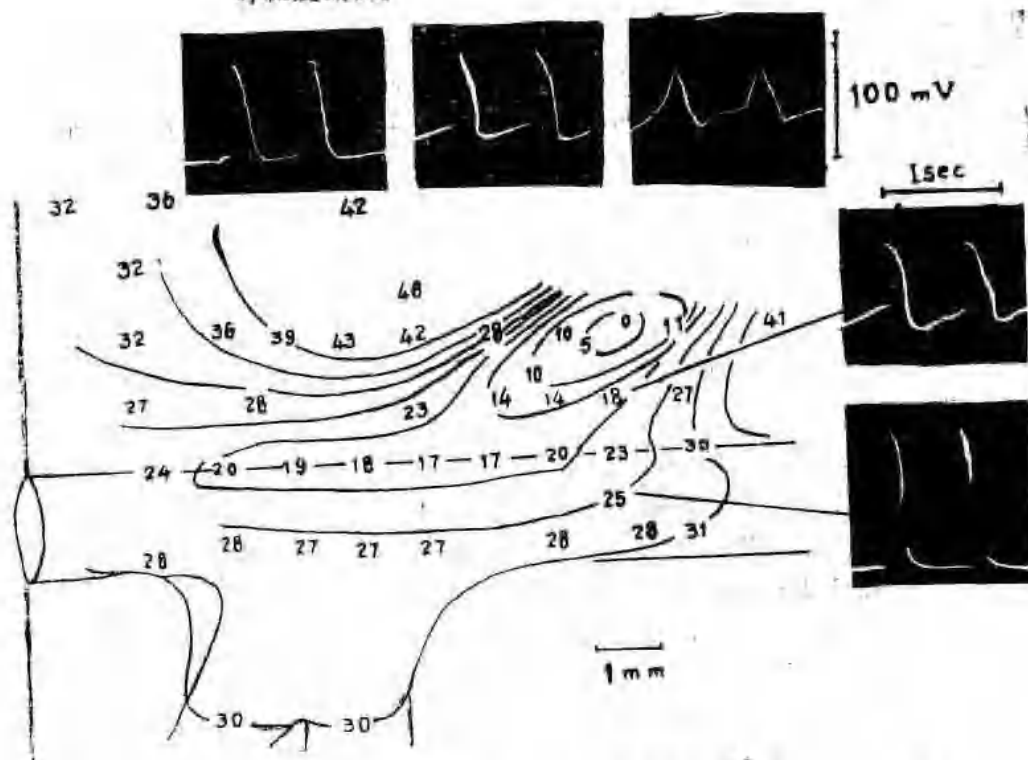


图 2—2 兔窦房结的兴奋扩布。图中所标数字为兴奋到达时间的毫秒数。注意当兴奋到达终嵴时动作电位的幅度增大，但缓慢除极的倾向越来越小。

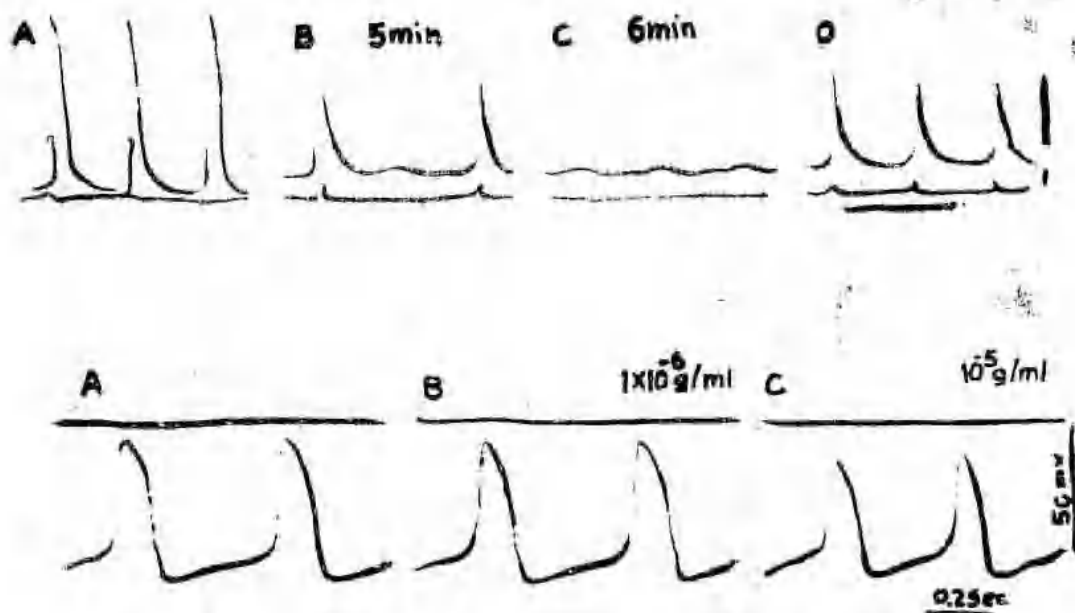


图2—3，河豚毒使用(上图中C)后6分钟使兔心房传导性丧失，但不影响起搏点的除极。

(6) 已经发现窦房结和房室结之间存在有优势通路，它具有特殊的电生理特性。

(7) 对房室结内的兴奋延搁进行了分析：在接近房室结中心区时传导速度明显减慢，以后在到达His束时又加快。传导减慢伴有静息电位的降低和动作电位上升速率的减慢。传递的速度严格取决于到达该处的冲动的数目。由房室结不同部分取出的结细胞群具有相似的生理特性，说明完好房室结中动作电位由结上端传向结下端时所发生的波形转变，是与心房组织和His束发生了不同程度的电紧张性相互影响的结果。

(8) 蒲氏纤维—心室肌接头，具有特殊的生理特性。接头处传递的本质，虽属电的传递，但延搁可长达510ms。在病理情况下(细胞外高钾)，当顺向传导被阻断时，仍有可能进行逆向传导。如果在同一蒲氏细胞末梢进行记录，其动作电位波形可因冲动传播方向不同而异。

(9) 抗心律失常药物的作用方式，曾在离体条件下进行了详尽研究。大多数临床上使用的药物，其作用是使一种被称为“由失活恢复”(出现于快通道)的过程延长，或者是，使“有效不应期”延长。另外一类药物即所谓 $\beta$ -受体阻断剂，可以阻断肾上腺素的作用，因而阻断Ca离子的内流，后者与除极部位的缓慢传导有关。

(10) 在停跳心脏手术时，为了保存能量而使用的各种溶液，正在改进和试验之中。这些溶液的成分都是根据兴奋的离子理论而规定的。低钠溶液可以减轻钠泵的负荷；Ca<sup>++</sup>也保持在低浓度，以便把缺氧灌流时细胞内Ca<sup>++</sup>的增加减低到最小程度，加入缓冲物质为了处理糖酵解所释放的H<sup>+</sup>离子。

作者：S. Weidmann

译自：Jap Heart J. Vol. 23, Supplement 1, pp 7—11, 1982.

译校者：乔丽荫译，赵荣瑞校

### 三

## 钠流动作电位和钙流动作电位在 临床心律失常中的作用

心肌的跨膜动作电位 (AP) 还无法从人的原位心脏中记录, 因此对临床心律失常的起源和维持所涉及的离子机制我们只能进行推测。在进行这种分析推测之前, 首先对所谓“钠流AP” (sodium-mediated action potential) 和“钙流AP” (Calcium-mediated action potential) 作一说明。

### 一、钠流AP

钠流AP起始于施加刺激后能够通过激活快钠内向电流 ( $i_{Na}$ ) 引起去极化的膜电位。 $i_{Na}$ 与快速的、自我维持的兴奋扩布有关, 大约在一55mV左右失活。这意味着一个膜电位负值较小的心肌纤维将成为不可兴奋的, 即施加任何强度的去极化刺激也不能使之发生动作电位。快通道系统在膜电位-80mV左右被激活的程度最大, 即稳态钠电导 ( $g_{Na}$ ) 和最高去极化速度 ( $V_{max}$ ) 可达最大值。膜电位超极化至-80mV以上, 并不能增加 $g_{Na}$ 与 $V_{max}$ , 而是增加了膜电位与阈电位之间的差距 (图3—2)。在膜电位-80—-55mV之间,  $i_{Na}$ 部分失活, 这意味着在此膜电位范围内, 为引起扩布性反应必须增加去极化刺激强度 (兴奋性降低)。同样, 随着膜电位负值的减小, 在相应膜电位水平上发生的AP, 其去极化速度也逐渐减低。但去极化水平本身并不影响心肌AP时程 (图3—1)。

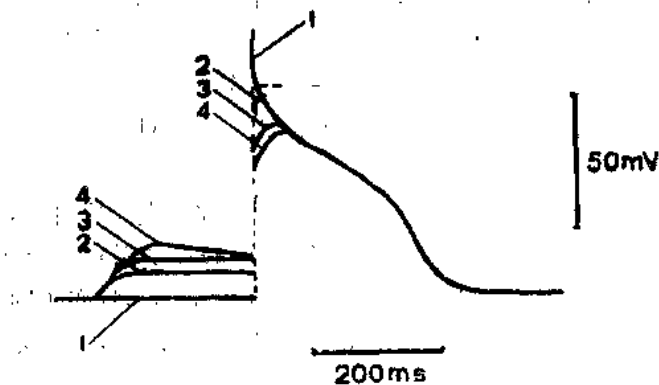


图3—1 羊浦项野纤维AP的四次重复描记, 显示膜电位水平并不改变动作电位时程。描记1是从静息电位水平记录的, 描记2、3和4是从膜电负值逐渐减小的水平上记录的, 膜电位的变化是通过施加波宽200ms的阈下去极化电流实现的。

快钠内向电流的迅速激活发生于膜受到刺激而迅速去极化至 $-55\text{mV}$ 左右的阈电位处，去极化至 $0\text{mV}$ 左右时激活程度最大；膜去极化结束后， $i_{\text{Na}}$ 随之迅速失活；当膜电位回复至 $-55\text{mV}$ 左右时， $i_{\text{Na}}$ 又迅速复活。激活、失活、复活的全部过程可以在不到 $20\text{ms}$ 内完成。在复极过程的终末相，也就是膜电位从 $-55\text{mV}$ 增加到静息电位水平的一段时间，快通道系统从失活状态转变为充分复活状态。这意味着膜的兴奋性以及扩布反应的 $V_{\text{max}}$ 都依赖于复极过程的某一瞬间膜电位所达到的水平。因此，相对不应期期间反应的膜电位依赖特性与去极化心肌纤维反应的膜电位依赖特性是相似的。

由于测定心肌纤维的 $i_{\text{Na}}$ 是非常困难的，因而通常是利用 $V_{\text{max}}$ 作为 $i_{\text{Na}}$ 的近似测定值。但需要指出的是，当有外向K电流和非特异性漏电流同时存在时， $V_{\text{max}}$ 便不能忠实地反映 $i_{\text{Na}}$ 强度。

尽管存在这种不足之处， $V_{\text{max}}$ 应用于一个工作假说之中仍然是合适的。按照这一过份简单的假说，钠流AP是从膜电位 $-80\text{mV}$ 左右产生的；而膜电位在 $-55\text{---}80\text{mV}$ 范围内，将产生受抑制的钠流AP。在这里， $i_{\text{Na}}$ 是 $V_{\text{max}}$ 的唯一决定因素，而后者又是传导速度的决定性因素。在蒲顷野纤维， $V_{\text{max}}$ 的范围是从 $500\text{---}1000\text{V/S}$ ，相应的传导速度为 $2\text{---}5\text{m/S}$ 。在较小的心房和心室肌纤维， $V_{\text{max}}$ 的范围是 $150\text{---}300\text{V/S}$ ，相应的传导速度约 $0.7\text{---}1.5\text{m/S}$ 。当钠流AP被抑制时， $V_{\text{max}}$ 减低，相应的兴奋传导亦变慢。

正常钠流AP的不应性是依赖电压的。绝对不应期相当于从除极高峰至复极化达 $-55\text{mV}$ 这段时间；从 $-55\text{mV}$ 至复极化达 $80\text{mV}$ 的一段时间为相对不应期。所谓“超常期”兴奋和传导，是由于在膜电位 $-80\text{mV}$ 左右时 $i_{\text{Na}}$ 已充分复活，如果复极达更负的最大舒张期电位， $i_{\text{Na}}$ 的充分活化状态并无改变，而膜电位与阈电位之间的间隔却增加了。结果，在膜电位 $-80\text{mV}$ 水平发生的较早期的期前兴奋，与随后从更负的舒张期电位发生的期前兴奋相比，具有较快的传导速度和较低的兴奋阈值（图3—2）。

有的心肌纤维，如心室肌纤维，当AP起始于负值较小的膜电位时， $i_{\text{Na}}$ 的复活延迟。这种从失活状态恢复的延迟造成了兴奋性充分恢复与AP时程间的分离。因而可以认为，这时的不应期，是由与AP时程相对应的依赖于电压的部分，和动作电位结束至兴奋性充分恢复这一段依赖时间的部分共同构成的。许多抗心律失常药物可以延迟 $i_{\text{Na}}$ 从失活状态的恢复，从而增加了不应期中依赖时间的部分。

钠流动作电位的时程随心动周期的增加而增加。期前AP时程受到它与其前方非期前AP接近程度和非期前AP时程的影响。无论蒲顷野纤维还是心室肌纤维，期前AP时程均随着与其前方AP复极过程的接近而逐渐缩短，但是在蒲顷野纤维，其缩短的程度较根据非期前AP时程与心动周期的关系（稳态周期-长度关系）所予期的要大，而心室肌纤维则较予期的要小。前方AP时程对这两种心肌纤维的影响亦不同：在蒲顷野纤维，非期前AP时程的延长，将使跟随其后的期前AP时程缩短，而对心室肌纤维则有相反的效应。

## 二、钙流AP

钙流AP起始于 $i_{\text{Na}}$ 完全或部分失活的膜电位水平，其去极化过程是由引起兴奋缓慢扩布的慢内向电流（ $i_{\text{sl}}$ ）中介的。 $i_{\text{sl}}$ 并不是一个纯钙流，而是一个钙-钠混合离子流，经由对钙离子较钠离子有更大亲合性的慢通道进入膜内。依赖慢通道的AP发生于正

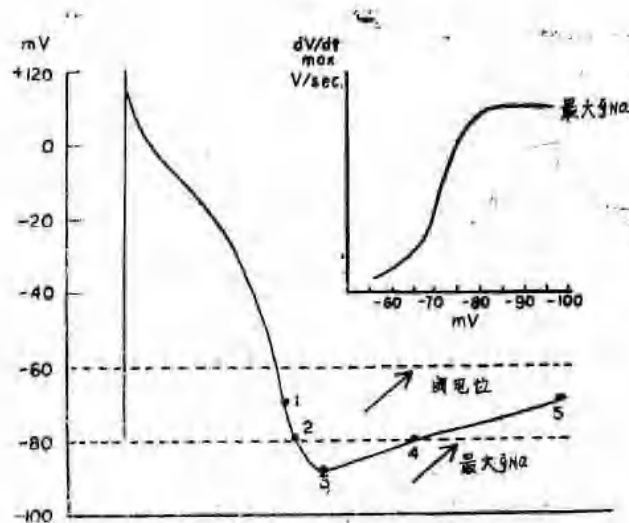


图 3—2 示意一条起搏纤维的动作电位，阈电位 (threshold)  $-60\text{mV}$ ，最大舒张期电位 (点 3) 约  $-90\text{mV}$ 。假定兴奋性的充分恢复在  $-80\text{mV}$ ，则点 2 的兴奋性高于点 3，产生“超常”兴奋。而当膜电位为  $-70\text{mV}$  水平时，无论是复极不完全 (点 1) 或舒张期除极 (点 5) 造成的，传导速度都将减慢。右上图示膜电位 (横座标) 与 0 期最大除极速度 ( $dv/dt_{\max}$ ) (纵座标) 的关系呈“S”形曲线。从图中可以看出，钠电导 ( $g_{\text{Na}}$ ) 在膜电位  $-80\text{mV}$  时最大，膜电位更负时， $g_{\text{Na}}$  并没有增加。

的窦房结和房室结，以及膜电位去极化到使  $i_{\text{Na}}$  部分或完全失活水平的其它心肌纤维。慢通道的激活、失活和复活的每一过程都较快速通道的同一过程持续更长的时间。与此相应的是，钙流 AP 的  $V_{\max}$  通常小于  $20\text{V/S}$  (图 3—3)，传导速度小于  $0.1\text{m/S}$ 。



图 3—3 图中 A: 牛蒲顷野纤维正常的 AP; B: 由于浸浴液中  $\text{K}^+$  浓度增高，膜发生去极化，而且对刺激不发生反应; C: 在浸浴液中加入肾上腺素后出现典型的、依赖慢通道的 AP。后者上升缓慢、无尖峰、平台较长。

钙流 AP 的不应期特性不同于钠流 AP。测定它的绝对不应期是困难的，因为一个

强刺激，甚至在复极过程的早期也能够引起一个去极化过程，而此时正常的刺激强度，即二倍舒张期阈强度将不能引起去极化，这是由于钙流AP有非常显著的依赖时间的不应期。与钠流AP相似，钙流AP时程也随心动周期长度的增加而增加，但这种AP时程依赖频率的变异通常并不显著。由于这个原因，以及因为继每一个AP之后的依赖时间的不应期，使钙流AP的有效不应期在心率快时比心率慢时要长。表1列举了 $i_{Na}$ 和 $i_{Ca}$ 电学特性的区别，以及由此而在传导性和不应期方面造成的差异。

应该怎样确定一个冲动的离子机制呢？最可靠的方法是直接测定膜电流的电压固定技术，而这是大多数临床研究人员所不能做到的。此外还有几个间接的途径，这包括：

1) 组织的电生理特性；2) 与传导性和不应期有关的心电图观察；3) 体外对药物的反应；4) 活体内对药物的反应。

**表 1        心肌的两个内向（去极化）离子电流的电学特性以及传导性和不应期方面的区别**

|               | 快内向电流 ( $i_{Na}$ )   | 慢内向电流 ( $i_{Ca}$ ) |
|---------------|----------------------|--------------------|
| 离子            | 钠                    | 钙和钠                |
| 阈电位           | 约-60mV               | 约-45mV             |
| 激活、失活与复活      | 快 ( $<20\text{ms}$ ) | 慢 范围较大             |
| 稳态失活膜电位       | 约-50mV               | 约-20mV             |
| 在AP发生中的作用     | 快速上升支                | 快速上升支终末与平台期        |
| AP幅度          | 约120mV               | 较低                 |
| $dV/dt_{max}$ | 200—1000V/S          | 5—20V/S            |
| 传导速度          | 0.5—4.0m/S           | 0.01—0.1m/s        |
| 与刺激强度的关系      | 无关（全或无的）             | 有关（分级的）            |
| 不应期           | 几乎完全依赖电压             | 有显著的时间依赖性          |
| 传导的安全系数       | 高                    | 低                  |

### 三、电生理特性

由于 $i_{Ca}$ 的激活阈值约为-35—-40mV，因而推测仅当膜电位除极到-40mV左右时才能出现依赖 $\text{Ca}^{++}$ 流的AP。然而，各种心肌纤维的阈值不可能完全相同，已公布的资料表明，依赖慢通道的AP可以起始于-60mV，甚至-70mV的膜电位水平。在某些情况下，可能有一个 $i_{Na}$ 部分失活而 $i_{Ca}$ 部分激活的膜电位范围。处于这一范围的组织，兴奋的扩布可能部分是通过 $\text{Na}^+$ 流去极化，部分是通过 $\text{Ca}^{++}$ 流去极化。据认为在房室结组织的兴奋扩布中，上述过程具有一定作用。因此可以这样认为，膜去极化的离子机制，在膜电位负值减小到-50mV（依赖慢通道）或增加到-70mV（依赖快通道）时，能够准确地得到确定。而在-50—-70mV之间，AP上升支可能依赖于 $\text{Na}^+$ 流，也可能依赖于 $\text{Ca}^{++}$ 流，或者也许是依赖于混合的离子流。尽管依赖慢通道的AP的 $V_{max}$ 较依赖快通道的要小两个数量级，但在 $i_{Na}$ 部分失活的去极化心肌纤维，这两类AP的区别可能还不明确。

自律纤维去极化的机制可以从最大舒张期电位 (MDP) 的水平来推断。实验证明, 狗的心脏蒲肯野纤维当去极化至  $-40\text{mV}$  左右时, 出现依赖慢通道的反应, 其自律性也明显提高。这一情况也见于工作心肌纤维。利用豚鼠乳头肌的实验表明, 当用外加电流使之去极化至  $-40\text{mV}$  左右时, 出现依赖慢通道的自动去极化。这种依赖慢通道自律活动的阈值, Imanishi等报告为  $-35.2 \pm 7.5\text{mV}$ , 而据Katzung等观察, 其范围在  $-67.3 - -10.3\text{mV}$ 。

#### 四、心电图观察

在临床中, 当心电图出现QRS波弥散增宽但并无束支传导阻滞或预激过程存在时, 便可疑诊存在有室内缓慢传导。实际上, QRS波的明显增宽可见于奎尼丁类药物应用后及高血钾症。在应用奎尼丁、普鲁卡因酰胺、双异丙吡胺或三环抗抑郁剂之后出现的QRS波增宽, 可归因于AP平均最大幅度减小而造成的缓慢室内传导。这一变化与膜反应性曲线向下及向膜电位更负的方向移动有关。而膜反应性曲线的移动是由于  $i_{\text{Na}}$  被部分抑制的结果, 因而我们可以设想, 缓慢传导是由  $\text{Na}^+$  中介的活动引起的。

由于高血钾造成的QRS波增宽, 也归因于缓慢的室内传导, 但是,  $V_{\text{max}}$ 降低的原因是由于去极化。在高血钾症病人, 血钾浓度通常可高达  $10 - 12\text{mEq/L}$ , 虽然在急性心肌缺血病人, 有时用钾敏感电极可以探测到更高的浓度。在血钾浓度  $10 - 12\text{mEq/L}$  时, QRS时间可为原来的三倍。但这时缓慢传导的机制仍然是钠依赖性的, 因为钾浓度  $10\text{mEq/L}$  时, 膜电位为  $-66\text{mV}$ , 钾浓度  $12\text{mEq/L}$  时, 膜电位约  $-62\text{mV}$ , 上述膜电位范围与  $i_{\text{Na}}$  失活的膜电位相比, 负值较大。

在钾-去极化的心肌纤维, 依赖慢通道的除极可被儿茶酚胺加强。在急性心肌缺血期间, 高血钾症和血中高儿茶酚胺浓度同时存在是可能的, 但目前还没有结论性的证据表明, 与缺血有关的心律失常的产生和维持, 是由依赖慢通道的活动引起的。

图3—4可能是一个依赖慢通道的室性心动过速的例子。图中显示了一个高血钾症引起心动过缓病人的心电图, 该病人在应用异丙肾上腺素治疗心动过缓的过程中, 出现宽大QRS波的心动过速。产生这种缓慢传导的机制还不清楚, 但是, 高血钾症与异丙肾上腺素相结合, 对依赖慢通道的除极是最合适的。

在依赖快通道的和慢通道的系统之间, 不应期特征方面的差异, 只具有有限的诊断价值。传导时间逐渐延长并最终发生一个综合波被阻断, 称为Mobitz I型或Wenchebach型阻滞, 它在依赖慢通道的心肌结构中占优势; 而预先没有传导时间逐渐延长的、突然发生的传导阻滞, 称为Mobitz II型阻滞, 它在依赖快通道的心肌结构中占优势。然而这些特征的差异, 还不能可靠地预测其发生机制, 因为Wenchebach周期并不是为房室结传导所独有, 它也同样存在于受损伤心肌的传导。例如, 有人观察到, 在左束支传导阻滞中发生Wenchebach周期。El-Sherif等指出, Wenchebach周期经常存在于起源于梗塞心肌的室性心动过速期间, 而其心律失常的机制似乎是依赖快通道而不是慢通道的。可以得出这样的结论: 尽管心电图特征不能作为传导的离子机制的可靠指标, 但现有证据提示, 除了房室结之外, 发生缓慢传导的最通常的机制是受压抑的钠流AP, 而不是钙流AP。

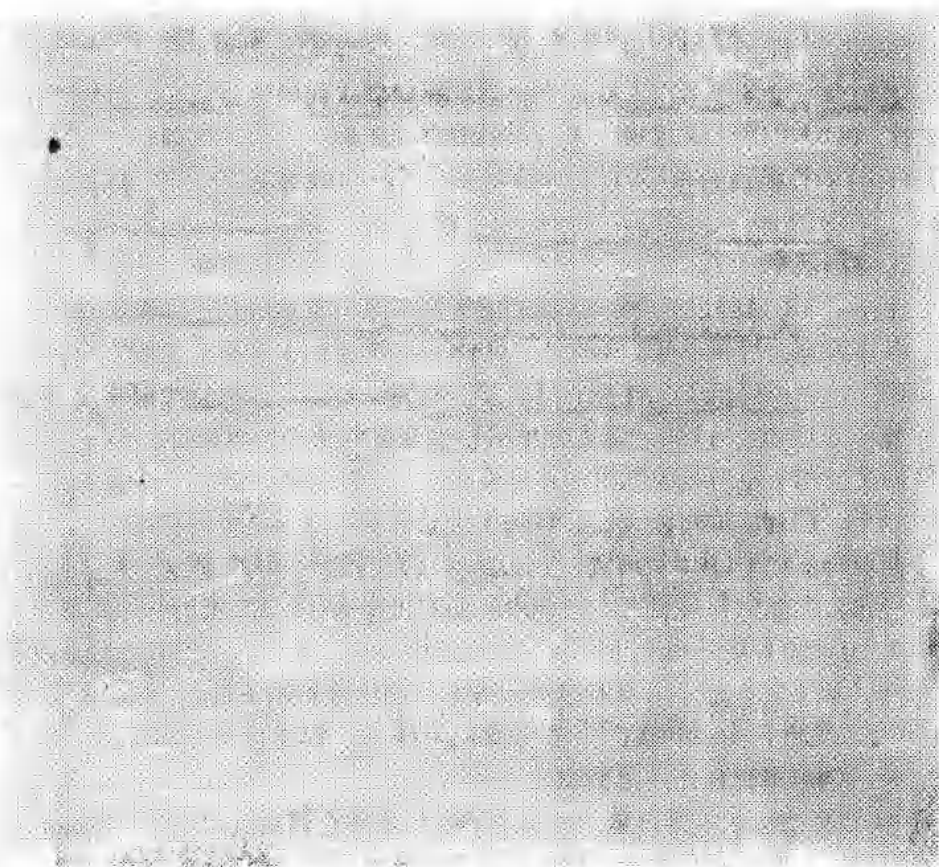


图3—4 一个临床病人的心电图，宽大的QRS波怀疑是依赖慢通道的。图中上面四排为几个导联的心电图，病人56岁，女性，患有高血压、充血性心衰（CHF）和慢性肾功能衰竭（CRF）。血浆 $K^+$ 浓度 $9.6Eq/L$ ，洋地黄浓度 $1.6ng/ml$ 。因为出现长时间的无收缩，给与异丙肾治疗（静注），引起宽大QRS波的心动过速，后者经反向电击（electric counter—shock）而中止。第二天，心电图除左室肥厚外，已属正常。

### 五、体外的药理学研究

对于离体的浸浴组织，依赖快通道AP和依赖慢通道AP的区分，是依据MDP的水平和对特异阻断剂的反应。其中TTX用于阻断 $i_{Na}$ ；异搏停或类似制剂用于阻断 $i_{s1}$ 。利用豚鼠乳头肌的实验证明，异搏停可以抑制其有节律的自动除极，而快通道阻断剂利多卡因，甚至在 $16\mu g/ml$ 的浓度下，对这种节律性的自动除极仅有微弱的作用。图3—5显示了一个起始于 $-40mV$ 左右膜电位的低振幅AP被异搏停抑制。该AP是从一个慢性持续性室性心动过速病人摘除的心室瘤组织碎块中记录的。缓慢的上升支、存在舒张期除极及可被异搏停抑制，提示是依赖慢通道的电活动。但在另外一些研究中，上述发现不能得到确证。相反，在几个心肌缺血的实验模型中，心律失常可被TTX而不是异搏停抑制。